PCT WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM Internationales Büro INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 7:

G01N 33/15

A1

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/13012

(43) Internationales

Veröffentlichungsdatum: 9. März 2000 (09.03.00)

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/EP99/05980

(22) Internationales Anmeldedatum: 14. August 1999 (14.08.99)

(30) Prioritätsdaten:

198 39 398.9

29. August 1998 (29.08.98)

DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): AVEN-TIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH [DE/DE]; Brüningstrasse 50, D-65929 Frankfurt am Main (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): LOOS, Petra [DE/DE]; Hattersheimer Strasse 14, D-65779 Kelkheim (DE). HORLE, Brigitte [DE/DE]; Westenberger Strasse 46, D-65931 Frankfurt am Main (DE). MERKEL, Rüdiger [DE/DE]; Margarethen Strasse 15, D-Hochheim (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht.

Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.

(54) Title: MINI-BASKET FOR ANALYZING ACTIVE SUBSTANCE RELEASE FROM A MEDICAMENT FORM

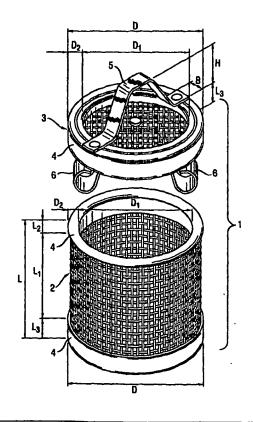
(54) Bezeichnung: MINI-BASKET ZUR UNTERSUCHUNG DER WIRKSTOFFFREISETZUNG AUS EINER ARZNEIFORM

(57) Abstract

Disclosed is a device for in vitro active substance release from a solid medicament form, consisting of a mini-basket with a bottom and a top part, wherein the bottom part (mini-basket) and the top part (lid) of the mini-basket are made of a screen fabric and the top part (lid) has a handle on the outer side. The bottom part (mini-basket) is connected to the top part (lid) by one or more fixing clips. The invention can be used in a paddle agitator and/or a continuos flow cell. Also disclosed are methods for in vitro active substance release from a solid medicament form by testing in an acid release medium and subsequently by increasing pH.

(57) Zusammenfassung

Es ist eine Vorrichtung zur in vitro Wirkstofffreisetzung aus einer festen Arzneiform beschrieben, die aus einem Mini-Basket mit einem unteren Teil und einem oberen Teil besteht, wobei der untere Teil (Körbchen) und der obere Teil (Deckel) des Mini-Baskets aus Drahtgewebe sind und der obere Teil (Deckel) an der Außenseite einen Griff aufweist. Der untere Teil (Körbchen) ist über eine oder mehrere Befestigungsklammern mit dem oberen Teil (Deckel) verbunden. Die Vorrichtung findet in einer Blattrührer-Apparatur und/oder einer Durchflußzelle Verwendung. Ebenfalls beschrieben sind Verfahren zur in vitro Wirkstofffreisetzung aus einer festen Arzneiform durch Prüfung in saurem Freisetzungsmedium und anschließend bei höherem pH.



LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL.	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich				****
AU	Australien			LU	Luxemburg	SN	Senegal
		GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland		Republik Mazedonien	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungam	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
ВJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten vor
CA	Kanada	ΙT	Italien	MX	Mexiko		Amerika
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
СН	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik	NZ	Neuseeland	zw	Zimbabwe
CM	Kamerun		Korea	PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	ΚZ	Kasachstan	RO	Rumānien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dānemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

Beschreibung

Mini-Basket zur Untersuchung der Wirkstofffreisetzung aus einer Arzneiform

5 Im Folgenden wird eine Vorrichtung zur Untersuchung der in vitro Wirkstofffreisetzung aus einer festen Arzneiform bestehend aus einem neuen Mini-Basket und deren Verwendung beschrieben.

Während der Entwicklung einer Arzneiform werden Qualität, Wirksamkeit und 10 Unbedenklichkeit des Arzneimittels u.a. durch in vivo und in vitro Untersuchungen geprüft. Dabei kommt den in vitro Untersuchungen besondere Bedeutung zu, da sie oftmals in der Lage sind, kleinere Veränderungen der Arzneiform, die Auswirkungen auf die Wirksamkeit bzw. Unbedenklichkeit (und damit auf die Arzneimittelsicherheit) haben können, aufzuzeigen. Durch in vitro Freisetzungsuntersuchungen kann die galenische Formulierung unter Reduktion aufwendiger kosten- und zeitintensiver in 15 vivo Studien optimiert und die Qualität der hergestellten Chargen während der Entwicklung, der Lagerung und der Produktion kontrolliert werden (Kommentar zum DAB 1996, V.5.4. Wirkstofffreisetzung aus festen oralen Arzneiformen, Govi-Verlag. Herausgeber Hartke, Hartke, Mutschler, Rücker, Wichtl). Ein Vergleich der 20 erhaltenen in vitro Daten mit in vivo Studien kann zu einer Reduktion der Prüfungen an Menschen bzw. Tieren führen, da Rückschlüsse auf das in vivo Verhalten bei späteren Mustern möglich sind.

Eine wesentliche Voraussetzung für die Wirkstoffresorption und damit für die

Bioverfügbarkeit ist die Wirkstofffreisetzung aus der Arzneiform (Kommentar zum

DAB 1996, V.5.4. Wirkstofffreisetzung aus festen oralen Arzneiformen, Govi-Verlag,

Herausgeber Hartke, Hartke, Mutschler, Rücker, Wichtl). Die Arzneibücher

beschreiben zu diesem Zweck einige offizielle in vitro

Freisetzungsuntersuchungsmethoden mit den dazugehörigen bekannten

Apparaturen. So wird zur Bestimmung der Freisetzung von Wirkstoffen aus festen

Arzneiformen - wie Tabletten, Kapseln, Pellets, oder Zäpfchen - die Blattrührer-,

Drehkörbchen- oder Durchflußzellen-Apparatur verwendet. Erstere sind

geschlossene Systeme, bei denen sich die zu prüfende Arzneiform entweder in dem zur Apparatur gehörenden zylindrischen Gefäß oder im Drehkörbchen selbst befindet und der Blattrührer bzw. das Drehkörbchen der Agitation dienen. Die Durchflußzellen-Apparatur kann als geschlossenes (Rückfuhr des Freisetzungsmediums) oder offenes System (Zufuhr frischen Freisetzungsmediums) verwendet werden. Zu festgelegten Zeitpunkten wird Prüfflüssigkeit entnommen und der darin gelöste Arzneistoff bestimmt. Diese genannten Apparaturen, Blattrührer-Apparatur, Drehkörbchen-Apparatur und Durchflußzelle, sind aus dem Europäischen Arzneibuch 1997, Govi-Verlag, Seiten 136 bis 139 oder auch aus dem Amerikanischen Arzneibuch, The United States Pharmacopoeial Convention Inc., Twinbrook Parkway, Rockville, MD, Seiten 1791 bis 1799 (USP 23/NF 18) bekannt.

Arzneiformen mit modifizierter Wirkstofffreisetzung sind überzogene oder

nichtüberzogene Arzneiformen, bei denen die Freisetzungsgeschwindigkeit oder der Ort der Freisetzung gezielt verändert wird. Daneben gibt es noch magensaftresistente Arzneiformen, die im Magensaft beständig sind und den Wirkstoff im Darmsaft freisetzen. Sofern der Wirkstoff im Freisetzungsmedium gut löslich ist, können diese Arzneiformen mit den zuvor erwähnten Apparaturen (Blattrührer- und Drehkörbchen-Apparatur) nach entsprechendem Validierungsaufwand geprüft werden. Eventuell wird dabei auch die Durchflußzelle zu Hilfe genommen, besonders wenn Profile der Freisetzung aufgenommen werden sollen. Die sogenannten Sink-Bedingungen sollten während des Versuches eingehalten werden, d.h. die Konzentration des zu prüfenden Wirkstoffs im Freisetzungsmedium sollte 30% der Sättigungskonzentration nicht überschreiten.

Die Untersuchung der in vitro Wirkstofffreisetzung von Arzneiformen mit im Freisetzungsmedium schwerlöslichen Arzneistoffen kann im Gegensatz zu den vorherigen Ausführungen in der bekannten Blattrührer- und Drehkörbchen-Apparatur problematisch werden, da aufgrund des begrenzten Volumens die Freisetzung von der Löslichkeit des Wirkstoffs gesteuert sein kann und nicht von der Freigabe aus der Arzneiform. Abhilfe kann in diesem Fall die bekannte Durchflußzelle (als offenes

30

System) schaffen, die kontinuierlich frisches Freisetzungsmedium nachführt. Sofern die den schwerlöslichen Wirkstoff enthaltene Arzneiform nicht magensaft-resistent überzogen ist, ist die Verwendung der Durchflußzelle eine elegante Methode, um Freisetzungsprofile von Arzneiformen mit modifizierter Wirkstofffreisetzung aufzuzeigen. Magensaft-resistent überzogene Arzneiformen müssen allerdings vor der eigentlichen Prüfung auf Wirkstofffreisetzung auf die Integrität des Überzuges geprüft werden, d.h. vorgeschaltet ist ein Untersuchungsschritt in einem sauren Freisetzungsmedium. Soll die Untersuchung mit der Durchflußzelle erfolgen, kann innerhalb der ersten gesammelten Fraktionen ein pH-Gefälle entstehen, das die Ergebnisse verfälschen kann.

5

10

15

20

25

Bei einer magensaft-resistenten Arzneiform kann es sich z.B. um eine Kapsel handeln, die den Wirkstoff eingeschlossen in sogenannten Pellets enthält. Diese Pellets können magensaft-resistent überzogen sein, d.h. sie sollen den Wirkstoff erst bei höheren pH-Werten freisetzen, wie sie während der Passage durch den Darmtrakt vorliegen. In der Konsequenz sind diese Pellets bei ansteigenden pH-Werten immer weniger stabil, d.h. sie setzen den Wirkstoff in Freisetzungsmedien mit höheren pH-Werten relativ schnell frei. Eine Diskriminierungsfähigkeit zwischen kleineren Formulierungsunterschieden kann unter Umständen nicht mehr möglich sein. Ist gleichzeitig der Wirkstoff in Medien mit niedrigeren pH-Werten nur schwer löslich, weist in diesem Fall das Ergebnis nicht auf die Freisetzung aus der Arzneiform hin, sondern ist gesteuert durch die Löslichkeit des Wirkstoffs. Ein Freisetzungsmedium mit hohem pH-Wert kann dieses zwar umgehen, kann aber aufgrund der zuvor geschilderten Schwierigkeit (geringe Diskriminierungsfähigkeit) nicht verwendet werden.

Ein Freisetzungsmedium mit mittlerem pH-Wert, angewendet in der bekannten Durchflußzellen-Apparatur, kann einerseits zwischen unterschiedlichen

30 Formulierungen diskriminieren, anderseits auch durch Zufuhr frischen Mediums unter Umgehung der Löslichkeitsproblematik eine Freisetzungsuntersuchung ermöglichen. Aus DE 29 42 129 A1 ist ein Verfahren bekannt, bei dem die

Auflösekammern von mindestens zwei Durchflußzellen miteinander verbunden sind. Damit soll erreicht werden, daß ein gesteuerter Übertritt von Auflösemedium mit Arzneistoffpartikeln oder Arzneiformen von einer Zelle zur nächsten möglich ist. Als Schwierigkeit erweist sich in diesem speziellen Fall allerdings die Untersuchung der Magensaftresistenz. Aufgrund des pH-Gefälles in der ersten basischen Fraktion nach zuvor erfolgter Durchführung mit einem sauren Medium (saure Restflüssigkeit befindet sich zwangsweise noch im Schlauchsystem der Apparatur) fällt der Wirkstoff aus und kann nicht vollständig analysiert werden.

10

5

Ziel der Erfindung ist es daher, eine Vorrichtung zur Untersuchung der in vitro Wirkstofffreisetzung zu entwickeln, mit der diese Nachteile ausgeräumt werden.

Gegenstand der Erfindung ist eine Vorrichtung zur in vitro Wirkstofffreisetzung aus einer festen Arzneiform bestehend aus einem Mini-Basket, dadurch gekennzeichnet, daß der untere Teil (Körbchen) und der obere Teil (Deckel) des Mini-Baskets aus Drahtgewebe bestehen und der obere Teil (Deckel) an der Außenseite einen Griff aufweist.

20 Es werden feste Arzneiformen, wie z.B. Tabletten, Kapseln, Pellets, Zäpfchen, oder bevorzugt magensaft-resistente Arzneiformen der Untersuchung unterworfen. Der Deckel wird auf der Innenseite durch eine oder mehrere, bevorzugt eine bis drei, besonders bevorzugt eine Befestigungsklammer oder andere Vorrichtungen formschlüssig auf der Oberseite des Körbchens festgehalten, u.a. damit das Mini-25 Basket bündig in die bekannten Durchflußzellen (Typ A und Typ B (siehe Europäisches Arzneibuch 1997, Govi-Verlag, Seiten 136 - 139 bzw. auch andere Arzneibücher) eingepaßt werden kann. Die Befestigungsklammer ist z.B. auf der Innenseite des Deckels mittig angebracht, z.B. angeschweißt, ohne das Drahtgewebe zu verkleinern. Auch andere Befestigungsklammern aus Metall sind 30 möglich, beispielsweise am Rand des Deckels angebracht oder Befestigungsklammern ohne Mittelstück. Das Körbchen aus verschweißtem Drahtgewebe ist zu einem Zylinder geformt, dessen Ober- und Unterkante von

einem schmalen Metallband umschlossen sind. Das Drahtgewebe, das z.B. aus rostfreiem Stahl besteht, kann – je nach Prüfflüssigkeit – auch mit einem geeigneten Material (z.B. Gold) beschichtet sein, um zu gewährleisten, daß diese Teile nicht mit der zu testenden Zubereitung oder der Prüfflüssigkeit reagieren oder das Verhalten beeinflussen. Die Ausrichtung des Drahtgewebes ist beliebig, d.h. vertikal/horizontal oder auch diagonal, bevorzugt jedoch vertikal/horizontal.

5

Die Abmaße des Mini-Baskets können je nach der gewählten in vitro 10 Freisetzungsuntersuchung variieren. Nachfolgende Angaben entsprechen ungefähren Werten. Die Höhe ist generell frei wählbar, je nach Durchflußzelle beträgt die max. Höhe des Mini-Baskets 35 bzw. 50 mm. So kommen beispielsweise in Frage Körbchen mit einer Höhe von L (Gesamthöhe) = 10 mm bis 40 mm, bevorzugt = 20 mm, L₁ (Höhe des Drahtgewebes) bevorzugt = 16 mm, L₂ (Höhe des 15 Metallbandes oben) bevorzugt = 1 mm, L₃ (Höhe des Metallbandes unten) bevorzugt = 3 mm und einem Durchmesser von D (Gesamtdurchmesser des Bodens) = 11.5 mm bis 22,6 mm, bevorzugt 11,9 mm (Durchflußzelle Typ B) und 22,5 mm (Durchflußzelle Typ A), besonders bevorzugt = 22,5 mm (d.h. bündig entsprechend dem Durchmesser der gewählten Durchflußzelle), D₁ (Durchmesser des 20 Drahtgewebes) bevorzugt = 16,5 mm, D₂ (Durchmesser/Breite des Metallbandes) bevorzugt = 3 mm, ferner Deckel deren Durchmesser dem des Körbchens und deren Höhe der Breite des Metallbandes L₃ (Höhe des Metallbandes) bevorzugt = 3 mm entspricht. Die Größe und das Material des Griffs kann verschieden sein, steht jedoch im Einklang mit der/dem des Mini-Baskets. Die Art des Griffs ist so 25 ausgestaltet, daß das Mini-Basket leicht aus der in vitro Wirkstofffreisetzungsapparatur herausgehoben werden kann. Bespielweise kommen Bügel, Henkel, Knopf, Stab oder Öse in Frage, aber auch eine Kombination Stab --Öse ist denkbar, bevorzugt ist jedoch der Bügel. Die Befestigung des Griffs am Deckel, mittig oder auch am Deckelrand (Metallband), sollte möglichst ohne 30 Verkleinerung der Drahtgewebefläche erfolgen. Der Griff kann beispielsweise am

Deckel angeschweißt, angeschraubt oder angenietet sein, wobei letztere Befestigungsformen auch die Befestigungsklammer mit einbeziehen kann.

5 Ein Ausführungsbeispiel der Erfindung ist in Figur 1 dargestellt und wird im folgenden näher beschrieben:

10

15

20

25

30

Das Mini-Basket (1), dessen Abmaße bevorzugt so gewählt sind (siehe vorletzter Absatz), daß es je nach zu verwendender in vitro Freisetzungsuntersuchung in die entsprechenden Apparaturen (z.B. Blattrührer-Apparatur und/oder Durchflußzellen Typ A oder Typ B) bündig eingebracht werden kann, besteht aus einem unteren Teil (Körbchen) (2) und aus einem oberen Teil (Deckel) (3), deren Abmessungen durch die gewählte(n) in vitro Freisetzungsmethode(n) und der/die damit verbundene(n) Größe(n) der Apparaturen bestimmt sind. Das Körbchen (2) ist aus verschweißtem Drahtgewebe und zylinderförmig ausgebildet. Die Drahtstärke des Drahtgewebes (d) kann beispielsweise 0,1 bis 0,3 mm, bevorzugt 0,2 bis 0,3 mm und besonders bevorzugt 0,254 mm betragen. Die lichte Maschenweite ist in Abhängigkeit von der zu untersuchenden Arzneiform von 0,1 mm bis zum Durchmesser der zu untersuchenden Partikel wählbar, bevorzugt 0,2 bis 1 mm, besonders bevorzugt 0,55 mm. Ober- und Unterkante des Körbchens (2) und die Kante des Deckels (3) sowie die Ränder der Bodenplatte des Körbchens und der Oberseite des Deckels sind von einem schmalen Metallband (4), vorzugsweise aus demselben Material wie das Drahtgewebe, umschlossen. Der Rand des Deckels (3) schließt mit dem oberen Rand des Körbchens (2) bündig ab. Zusätzlich werden Deckel (3) und Körbchen (2) durch eine Befestigungsklammer (6), die u.a. die Breite des Metallbandes haben kann, formschlüssig zusammengehalten, ohne daß diese das Drahtgewebe verkleinern. Der Deckel (3) ist mit einem Bügel (5) aus demselben Material versehen. Der Bügel dient zum Herausheben des Mini-Baskets aus der in vitro Wirkstofffreisetzungsapparatur. Die Maße des am Deckel befestigten Bügels oder auch der anderen Griffe können beliebig variieren, bevorzugt ist im Fall des Bügels eine Höhe von 4 mm und eine Breite von 2 mm.

Gegenstand der Erfindung ist weiterhin ein Verfahren zur in vitro Wirkstofffreisetzung aus einer festen Arzneiform (z.B. Tabletten, Kapseln, Pellets), bevorzugt magensaftresistenter Pellets, durch Prüfung in saurem Freisetzungsmedium und anschließend bei höherem pH, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man ein die feste Arzneiform enthaltenes Mini-Basket, wie oben beschrieben, in ein Gefäß einer bekannten Blattrührer-Apparatur gibt und im sauren Freisetzungsmedium auf Integrität des Überzugs prüft und anschließend das Mini-Basket mit Hilfe des sich am Deckel befindlichen Griffs aus dem Gefäß der bekannten Blattrührer-Apparatur hebt, in eine bekannte Durchflußzelle einbringt und die Freisetzung des Wirkstoffs aus der Arzneiform bei höherem pH testet. Das Körbchen ist so konstruiert, daß es bündig in die Zelle paßt und das Prüfmedium durch die Maschen strömen kann.

5

10

25

30

Eine weitere Ausgestaltung des Mini-Baskets unterscheidet sich durch einen auf die Abmessungen des Körbchens modifizierten oberen Teil (Deckel) in Form einer Platte, an die ein Stab befestigt (z.B. angeschweißt) ist und die ein oder mehrere, bevorzugt ein bis drei Befestigungsklammern besitzt, die das Körbchen festhalten und eine Rotation konzentrisch zur Achse des Mini-Baskets ermöglichen, vergleichbar der im Europäischen Arzneibuch 1997, Govi-Verlag, Seite 137 beschriebenen Drehkörbchen-Apparatur. Dabei entspricht das neuartige Mini-Basket mit Ausnahme des Deckels der zuvor angegebenen Beschreibung. Ein Betrieb ähnlich der bekannten Drehkörbchen-Apparatur ist damit möglich.

Gegenstand der Erfindung ist daher ein Verfahren zur in vitro Wirkstofffreisetzung aus einer festen Arzneiform durch Prüfung in saurem Freisetzungsmedium und anschließend bei höherem pH, dadurch gekennzeichnet, daß man ein die feste Arzneiform enthaltenes Mini-Basket mit Stab, wie im letzten Absatz beschrieben, in ein Gefäß einer bekannten Drehkörbchen-Apparatur gibt und im sauren Freisetzungsmedium auf Integrität des Überzugs prüft und anschließend das Mini-Basket aus dem Gefäß der Drehkörbchen-Apparatur hebt, den Deckel in Form einer Platte mit Stab durch einen entsprechenden Drahtgewebe-Deckel mit Griff, wie oben beschrieben, ersetzt, mit Hilfe des Griffs in eine bekannte Durchflußzelle einbringt

und die Freisetzung des Wirkstoffs aus der Arzneiform bei höherem pH testet. Somit ist es möglich, daß die zu untersuchende Arzneiform ebenfalls in der Drehkörbchen-Apparatur und anschließend in der Durchflußzelle zu untersuchen.

5

Unter Verwendung des Mini-Baskets können also die Vorteile unterschiedlicher Systeme zur Prüfung der in vitro Wirkstofffreisetzung aus komplizierteren festen oralen Arzneiformen genutzt werden. In einem Analysengang kann die Wirkstofffreisetzung durchgeführt werden, deren Ergebnisse die

10 Arzneimittelsicherheit erhöhen kann.

Patentansprüche:

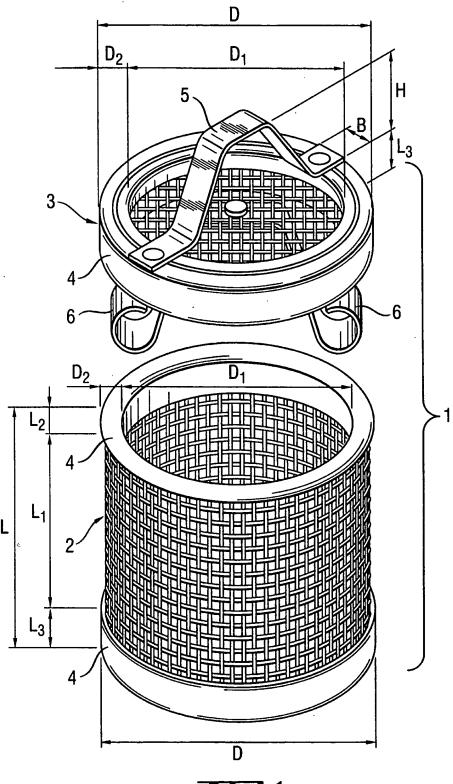
5

 Vorrichtung zur in vitro Wirkstofffreisetzung aus einer festen Arzneiform bestehend aus einem Mini-Basket mit einem unteren Teil und einem oberen Teil, wobei der untere Teil (Körbchen) und der obere Teil (Deckel) des Mini-Baskets aus Drahtgewebe bestehen und der obere Teil (Deckel) an der Außenseite einen Griff aufweist.

- Vorrichtung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der untere Teil
 (Körbchen) über eine oder mehrere Befestigungsklammern mit dem oberen
 Teil (Deckel) verbunden ist.
- Vorrichtung gemäß den Ansprüchen 1 bis 2, dadurch gekennzeichnet, daß
 der untere Teil (Körbchen) über eine Befestigungsklammer mit dem oberen
 Teil (Deckel) verbunden ist.
 - 4. Vorrichtung gemäß den Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Entnahmevorrichtung ein Bügel ist.
- Verwendung einer Vorrichtung gemäß den Ansprüchen 1 bis 4 in einer
 Blattrührer-Apparatur und/oder Durchflußzelle.
- Verfahren zur in vitro Wirkstofffreisetzung aus einer festen Arzneiform durch
 Prüfung in saurem Freisetzungsmedium und anschließend bei höherem pH,
 dadurch gekennzeichnet, daß man ein die feste Arzneiform enthaltenes MiniBasket der Ansprüche 1 bis 4 in ein Gefäß einer bekannten BlattrührerApparatur gibt und im sauren Freisetzungsmedium auf Integrität des
 Überzugs prüft und anschließend das Mini-Basket mit Hilfe des sich am
 Deckel befindlichen Griffs aus dem Gefäß der bekannten BlattrührerApparatur hebt, in eine bekannte Durchflußzelle einbringt und die Freisetzung
 des Wirkstoffs aus der Arzneiform bei höherem pH testet.

7. Verfahren zur in vitro Wirkstofffreisetzung aus einer festen Arzneiform durch Prüfung in saurem Freisetzungsmedium und anschließend bei höherem pH, dadurch gekennzeichnet, daß man ein die feste Arzneiform enthaltenes Mini-Basket bestehend aus einem unteren Teil (Körbchen) aus Drahtgewebe und einem oberen Teil (Deckel) in Form einer Platte, an die ein Stab befestigt ist und die ein oder mehrere Befestigungsklammern besitzt, die das Körbchen und den Deckel formschlüssig zusammenhalten und eine Rotation konzentrisch zur Achse des Mini-Baskets ermöglichen, in ein Gefäß einer bekannten Drehkörbchen-Apparatur gibt und im sauren Freisetzungsmedium auf Integrität des Überzugs prüft und anschließend das Mini-Basket aus dem Gefäß der Drehkörbchen-Apparatur hebt, den Deckel in Form einer Platte durch einen entsprechenden Drahtgewebe-Deckel mit Griff ersetzt, in eine bekannte Durchflußzelle einbringt und die Freisetzung des Wirkstoffs aus der Arzneiform bei höherem pH testet.





Hig. 1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. .ional Application No PCT/EP 99/05980

		1.	
IPC 7	SPICATION OF SUBJECT MATTER G01N33/15		
According	to International Patent Classification (IPC) or to both national classific	cation and IPC	
	SEARCHED		
IPC 7	locumentation searched (classification system followed by classificat ${\tt G01N}$		
	ation searched other than minimum documentation to the extent that		
Electronic	data base consulted during the international search (name of data ba	ase and, where practical,	search terms used)
C. DOCUM	ENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the re	levant passages	Relevant to claim No.
х	US 4 856 909 A (MEHTA GUNVANT N 15 August 1989 (1989-08-15)	ET AL)	1-3
Α	column 4, line 37 -column 6, line figures	e 40;	4-7
A	GB 2 136 123 A (NOORMOHAMMADI AKBAR;BECKETT ARNOLD HEYWORTH; GI GRAHAME KENNETH;) 12 September 1984 (1984-09-12) page 1, line 45 -page 2, line 44		1-7
A	US 5 011 662 A (NOORMOHAMMADI AKI AL) 30 April 1991 (1991-04-30) column 2, line 24 -column 4, line figures		1-7
		-/	
		,	
	8		
	her documents are listed in the continuation of box C.	X Patent family m	embers are listed in annex.
	stegories of cited documents: ent defining the general state of the art which is not		shed after the international filing date not in conflict with the application but
consid	lered to be of particular relevance document but published on or after the international	cited to understand invention "X" document of particular	the principle or theory underlying the ar relevance; the claimed invention
citatio	ent which may throw doubts on priority claim(s) or is cited to establish the publication date of another n or other special reason (as specified)	involve an inventive "Y" document of particula	nd novel or cannot be considered to step when the document is taken alone ar relevance; the claimed invention ad to involve an inventive step when the
other i	ent referring to an oral disclosure, use, exhibition or means ant published prior to the international filing date but	document is combin ments, such combin in the art.	ed with one or more other such docu- ation being obvious to a person skilled
	nan the priority date claimed actual completion of the international search	"&" document member of	
	February 2000	Date of mailing of the 08/02/20	e international search report
		00/02/20	·
Name and r	nailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentiaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo ni,	Authorized officer	
	Fax: (+31-70) 340-2040, 1x. 31 651 epo ni,	Bosma, R	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int cional Application No PCT/EP 99/05980

C / C == N =		PC1/EP 99/05980
Category *	ation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT	
	Citation of document, with indication where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Α	DE 37 15 961 A (PHARMA TEST APPARATEBAU GMBH) 24 November 1988 (1988-11-24) the whole document	1-7
A	US 3 802 272 A (BISCHOFF D ET AL) 9 April 1974 (1974-04-09) column 1, line 44 -column 6, line 35; figures	1-7
A	FR 2 160 193 A (THE UPJOHN COMPANY) 22 June 1973 (1973-06-22) the whole document	1-6
	57	
;		
	·	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Inc. .tional Application No PCT/EP 99/05980

		<u> </u>		101/21	33/03360
Patent docum cited in search r		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
US 4856909) A	15-08-1989	NONE	-	
GB 213612	3 A	12-09-1984	AT	40748 T	15-02-1989
			EP	0121345 A	10-10-1984
			JP	59200961 A	14-11-1984
			JP	59196462 A	07-11-1984
			US	5011662 A	30-04-1991
US 5011662	2 A	30-04-1991	AT	40748 T	15-02-1989
			EP	0121345 A	10-10-1984
			GB	2136123 A,B	12-09-1984
			JP	59200961 A	14-11-1984
			JP	59196462 A	07-11-1984
DE 3715961	L A	24-11-1988	NONE		
US 3802272	2 A	09-04-1974	BE	810052 A	23-07-1974
			CA	990532 A	08-06-1976
			DE	2403188 A	01-08-1974
			FR	2214886 A	19-08-1974
			GB	1450262 A	22-09-1976
			IT	1002739 B	20-05-1976
			JP	49106889 A	09-10-1974
			NL	7400918 A	26-07-1974
FR 2160193	3 A	22-06-1973	CA	966332 A	22-04-1975
			СН	558016 A	15-01-1975
			DE	2253376 A	17-05-1973
			GB	1372494 A	30-10-1974
			IT	966466 B	11-02-1974
			JP	48059896 A	22-08-1973
			JP	54016237 B	20-06-1979
			US	3801280 A	02-04-1974

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inte. onales Aktenzeicher
PCT/EP 99/05980

A 1/1 100			
IPK 7	FIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES G01N33/15		
	ternationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klas	ssifikation und der IPK	
	RCHIERTE GEBIETE		
IPK 7	rter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbo G01N	ole)	
2010	301H	•	•
Recherchie	rte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, so	weit diese unter die recherchierten Gebiete	fallen
Während de	er Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (N	lame der Datenbank und evtl. verwendete S	Suchbegriffe
			oci beginie)
C. ALS WE	SENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angab	e der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
			
Х	US 4 856 909 A (MEHTA GUNVANT N	ET AL)	1-3
Α	15. August 1989 (1989-08-15)	1- 40	
^	Spalte 4, Zeile 37 -Spalte 6, Zei Abbildungen	re 40;	4-7
Α	GB 2 136 123 A (NOORMOHAMMADI		1-7
	AKBAR; BECKETT ARNOLD HEYWORTH; GR	REEVES	- '
	GRAHAME KENNETH;)		
	12. September 1984 (1984-09-12)		
	Seite 1, Zeile 45 -Seite 2, Zeile Abbildungen	· 44;	!
Α	US 5 011 662 A (NOORMOHAMMADI AKB	BAR ET	1-7
	AL) 30. April 1991 (1991-04-30)		• •
	Spalte 2, Zeile 24 -Spalte 4, Zei	le 31;	
	Abbi 1 dungen		
		-/	
	*	-/	
entn	ere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu ehmen	X Siehe Anhang Patentfamilie	
	n Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : ntlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert,	"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht	internationalen Anmeldedatum worden ist und mit der
abern	icht als besonders bedeutsam anzusehen ist	Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur Erlindung zugrundeliegenden Prinzips o	zum Verständnis des der
Anmei	Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen dedatum veröffentlicht worden ist	Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeut	
	an Zu lasson oder durch die den Vorittenbergen zweitelhaft er-	kann allein aufgrund dieser Veröffentlic	hung nicht als neu oder auf
andere	an im Recherchenbericht genannten Veröffentlichtungsdatum einer er die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie	erfinderischer Tätigkeit beruhend betrau "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeut	tung; die beanspruchte Erfindung
ausger	unn)	werden, wenn die Veräffentlichung mit	einer oder mehreren anderen
eine B	ntlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, enutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht	Veröffentilchungen dieser Kategorie in diese Verbindung für einen Fachmann	Verbindung gebracht wird und
	ntlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach eanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist	"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben	•
Datum des	Abschlusses der Internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Red	herchenberichts
1	Fohmus 2000	00/00/2	
I	. Februar 2000	08/02/2000	
Name und P	ostanschrift der Internationalen Recherchenbehörde	Bevollmächtigter Bediensteter	
	Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentiaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk		
	Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl. Fax: (+31-70) 340-3016	Bosma, R	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inte lionales Aktenzeichen –
PCT/EP 99/05980

		99/05980
	ung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN	
Kategorie '	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	DE 37 15 961 A (PHARMA TEST APPARATEBAU GMBH) 24. November 1988 (1988-11-24) das ganze Dokument	1-7
A	US 3 802 272 A (BISCHOFF D ET AL) 9. April 1974 (1974-04-09) Spalte 1, Zeile 44 -Spalte 6, Zeile 35; Abbildungen	1-7
1	FR 2 160 193 A (THE UPJOHN COMPANY) 22. Juni 1973 (1973-06-22) das ganze Dokument	1-6
	•	
	·	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur seiben Patentfamilie gehören

Inte phales Aktenzeichen – PCT/EP 99/05980

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
US 4856909	Α	15-08-1989	KEII	NE	
GB 2136123	Α	12-09-1984	AT	40748 T	15-02-1989
			EP	0121345 A	10-10-1984
			JP JP	59200961 A 59196462 A	14-11-1984
			US	5011662 A	07-11-1984 30-04-1991
					30-04-1991
US 5011662	Α	30-04-1991	AT	40748 T	15-02-1989
			EP	0121345 A	10-10-1984
			GB	2136123 A,B	12-09-1984
			JP	59200961 A	14-11-1984
			JP	59196462 A	07-11-1984
DE 3715961	Α	24-11-1988	KEI	NE	
US 3802272	Α	09-04-1974	BE	810052 A	23-07-1974
			CA	990532 A	08-06-1976
			DE	2403188 A	01-08-1974
			FR	2214886 A	19-08-1974
			GB	1450262 A	22-09-1976
			IT	1002739 B	20-05-1976
			JP	49106889 A	09-10-1974
			NL 	7400918 A	26-07-1974
FR 2160193	Α	22-06-1973	CA	966332 A	22-04-1975
			CH	558016 A	15-01-1975
			DE	2253376 A	17-05-1973
			GB	1372494 A	30-10-1974
			IT	966466 B	11-02-1974
			JP	48059896 A	22-08-1973
			JP	54016237 B	20-06-1979
			US	3801280 A	02-04-1974